

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07H	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32403  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1996 (17.10.96)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01595</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. April 1996 (12.04.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 14 523.2 12. April 1995 (12.04.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VORBRÜGGEN, Helmut [DE/DE]; Wilkestrasse 7, D-13507 Berlin (DE). KROLIKIEWICZ, Konrad [DE/DE]; Ehrenpreisweg 33, D-12357 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Mainzer Strasse 3, D-10247 Berlin (DE). SCHNEIDER, Martin [DE/DE]; Schluchseestrasse 6a, D-13469 Berlin (DE). WIESINGER, Herbert [DE/DE]; Luitpoldstrasse 36, D-10781 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</p>	

(54) Title: NOVEL CYTOSINE AND CYTIDINE DERIVATIVES

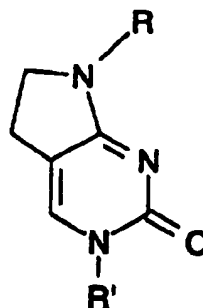
(54) Bezeichnung: NEUE CYTOSIN- UND CYTIDINDERIVATE

(57) Abstract

The invention concerns cytosine and cytidine derivatives of general formula (1) and their production and use in medicaments.

(57) Zusammenfassung

Cytosin- und Cytidin-Derivate der allgemeinen Formel (1), sowie deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.



(1)

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

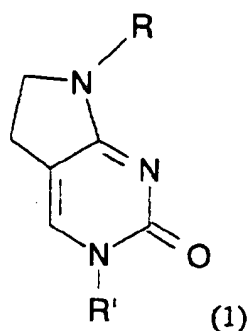
## Neue Cytosin- und Cytidinderivate

Die Erfindung betrifft Cytosin- und Cytidinderivate, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.

Die therapeutische Anwendung von Cytidinen, insbesondere von Aracytidin und anderen Cytosin-Derivaten als Cytostatika oder Virustherapeutika wird beeinträchtigt durch ihre schnelle Deaktivierung durch Cytidin-Deaminasen, wobei aus den biologisch potenten Cytidinen bzw. Cytosin-Derivaten die entsprechenden inaktiven Uridine bzw. Uracil-Derivate entstehen wie von G. W. Camiener et al., *Biochem. Pharmacol.* 14, 1405 (1965), 16, 1681 (1967) und W. Kreis et al., *Helv. Chim. Acta* 61, 1011 (1978) beschrieben wird. Daher ist es von großem therapeutischen Interesse, Cytidine bzw. Cytosin-Derivate zu synthetisieren, die nicht Substrate der Cytidin-Deaminase sind und eine längere Wirkdauer in vivo besitzen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Ansa-Cytosin- und Ansa-Cytidin-Derivate, die eine Dimethylengruppierung zwischen dem C<sup>5</sup>-Kohlenstoff-Atom und dem N<sup>4</sup>-Stickstoff-Atom aufweisen, biologisch potente Moleküle darstellen, die nicht Substrate der Cytidin-Deaminase sind und daher nicht die oben erwähnten Nachteile der bereits zum Stand der Technik gehörenden Cytosin- und Cytidin-Derivate besitzen.

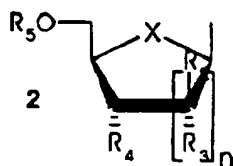
Gegenstand der Erfindung sind Cytosin- und Cytidin-Derivate der allgemeinen Formel 1,

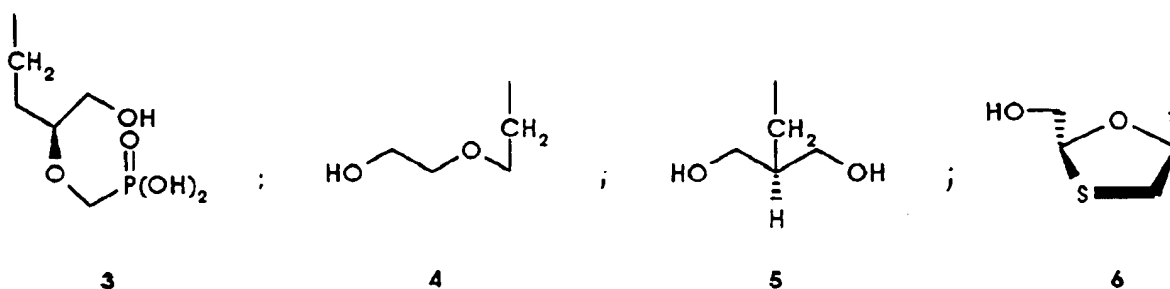


worin

R Wasserstoff, CHO, COR<sup>6</sup> mit R<sup>6</sup> in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>-Alkyl und Phenyl, oder COOR<sup>7</sup> mit R<sup>7</sup> in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl

R' Wasserstoff oder die Gruppen





worin

n 1 oder 2

X O, S, CH<sub>2</sub> oder NR,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, CH<sub>3</sub> oder CN,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Hydroxy oder -OCH<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, N<sub>3</sub> oder NH<sub>2</sub>,

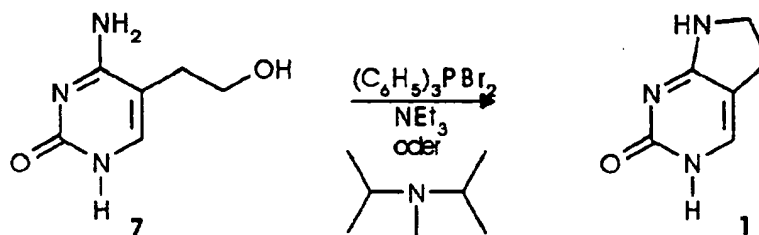
R<sup>5</sup> Wasserstoff oder PO(OH)<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gemeinsam =CH<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> gemeinsam eine Doppelbindung bilden und deren Salze.

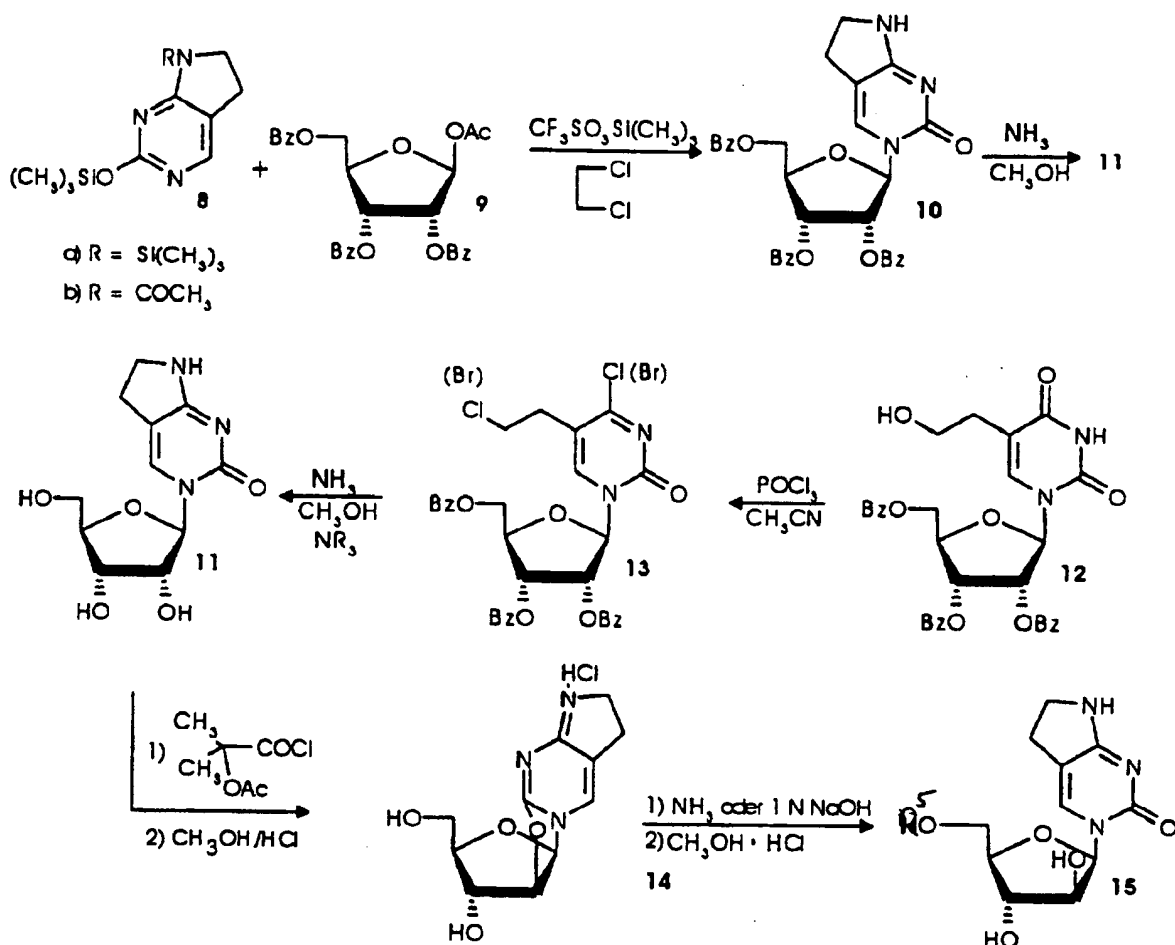
Falls n = 2 ist, können alle Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unterschiedlich sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 lassen sich beispielsweise folgendermaßen darstellen:



Das bekannte 5-Hydroxyäthylcytosin 7 (J. D. Fissekis et al.; *J. Org. Chem.* 29, 2670 (1964)) läßt sich z. B. mit Triphenylphosphin-Dihalogeniden wie Bromid oder Chlorid und Triethylamin oder nach Mitsunobu zum neuen, noch nicht beschriebenen Ansa-Cytosin 1 (R = R<sub>1</sub> = H) cyclisieren, das sich zu den N-Acylderivaten wie dem N<sup>4</sup>-Acetylderivat 1 (R = COCH<sub>3</sub>; R' = H) acylieren läßt. Silylierung von 1 (R = R<sub>1</sub> = H) mit Hexamethyldisilazan (HMDS) in Gegenwart einer katalytischen Menge Trimethylchlorsilan (TCS) in abs. Acetonitril gibt die 2,4-Bistrimethylsilylverbindung 8a, die sich mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranose 9 in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat (oder SnCl<sub>4</sub>) in Lösungsmitteln wie abs. 1,2-Dichlorethan oder Acetonitril in das geschützte kristalline Ansacytidin 10 umwandeln läßt. Analog reagiert die monosilylierte N<sup>4</sup>-Acetylverbindung 8b zum N<sup>4</sup>-acetylierten 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-ribofuranosid (10 mit N<sup>4</sup>-Acetylgruppe). Verseifung des Tribenzoates 10 ergibt das freie, kristalline Ansacytidin 11. Alternativ liefert

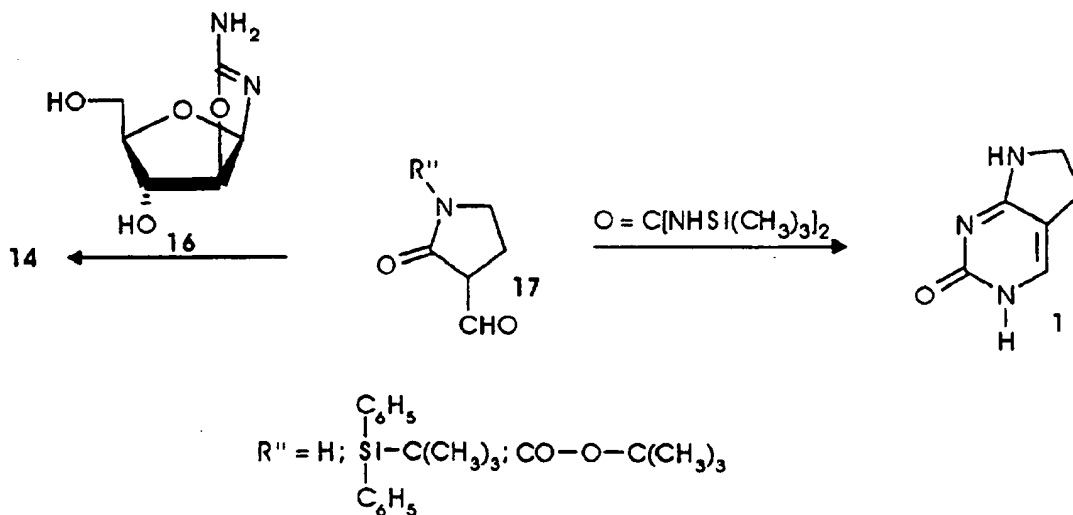
die Umsetzung von persilyliertem 5-Hydroxyethyluracil mit 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribose 9 in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat (oder  $\text{SnCl}_4$ ) das 5-Hydroxyethyl-2',3',5'-tri-O-benzoyl-uridin 12. Umsetzung von 12 mit  $\text{POCl}_3$  (oder mit Triphenylphosphin/1,2-Dibromtetrachloräthan) in Acetonitril ergibt die geschützte Dichlor- (oder Di-brom-)verbindung 13, die sich mit methanolischem Ammoniak in Gegenwart von tertiären Basen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder DBU unter gleichzeitiger Verseifung der O-Benzoylgruppen zum freien Ansacytidin 11 cyclisiert.



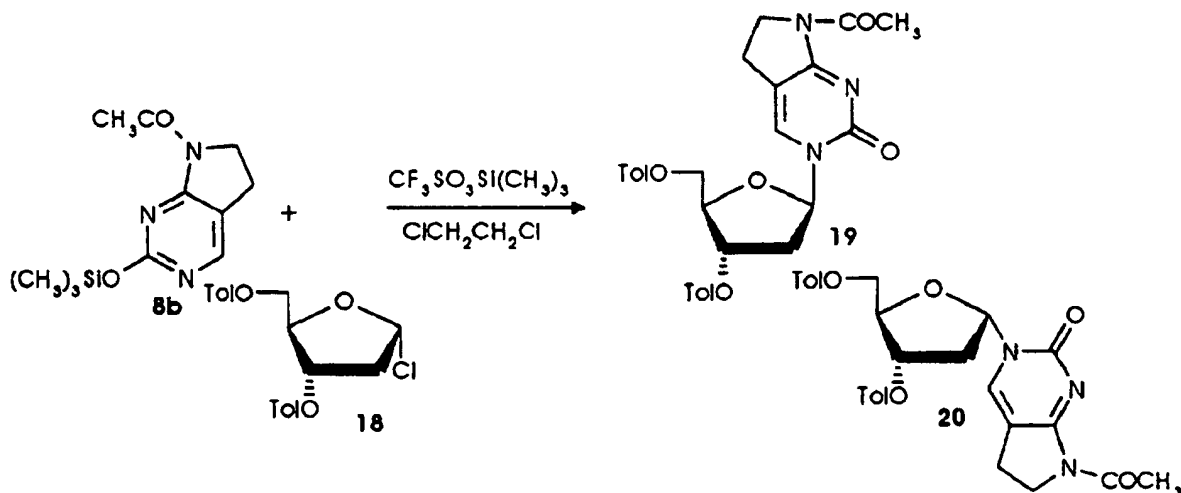
Das Ansacytidin 11 läßt sich nach den üblichen Methoden, z. B. durch Reaktion von 11 mit 2-Acetoxyisobuttersäurechlorid (J. G. Moffatt et al.; *J. Org. Chem.* 39, 2182 (1974)) oder 2-Acetoxybenzoylchlorid (J. J. Fox et al.; *Synthesis* 533 (1976)) bei 24 °C in Acetonitril bzw. durch Erhitzen mit Diphenylcarbonat in Gegenwart von Natriumbicarbonat (C. B. Reese et al.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1172 (1982)), oder Ethylencarbonat (Ajinomoto Inc., DOS 2.261215) ins 2,2'-Anhydro-ansacytidin-Hydrochlorid 14 überführen. Nachfolgende Behandlung mit wäßrigem Ammoniak oder 1 N NaOH, Abdampfen, und Kristallisation aus Methanol liefert das kristalline Ansa-ara-cytidin 15a. Umsetzung mit äquivalenten Mengen an methanolischer HCl und vorsichtigen Konzentrieren bei  $T < 20^\circ$  ergibt das kristalline Ansa-

ara-cytidin-Hydrochlorid **15a** HCl. Phosphorierung mit  $\text{POCl}_3$  in Triethylphosphat ergibt das Phosphat **15b**, aus dem sich über Nacht das Monophosphat **15c** herstellen läßt.

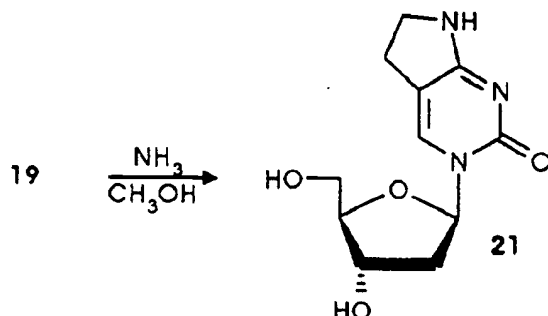
Alternativ läßt sich 2,2'-Anhydro-ansacytidin **14** aus dem Oxazolin **16**, das aus D-Arabinose und Cyanamid einfach zugänglich ist (R. A. Sanchez und L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **47**, 531 (1970); D. H. Shannahoff und R. A. Sanchez, *J. Org. Chem.* **38**, 593 (1973)), durch Kondensation mit 2-Formyl-pyrrolidon **17** herstellen. Kondensation von **17** mit Harnstoff oder  $\text{N}^1, \text{N}^2$ -bis-Trimethylsilylharnstoff ergibt Ansacytosin **1** ( $\text{R} = \text{H}$ ; DPTBS; BOC).



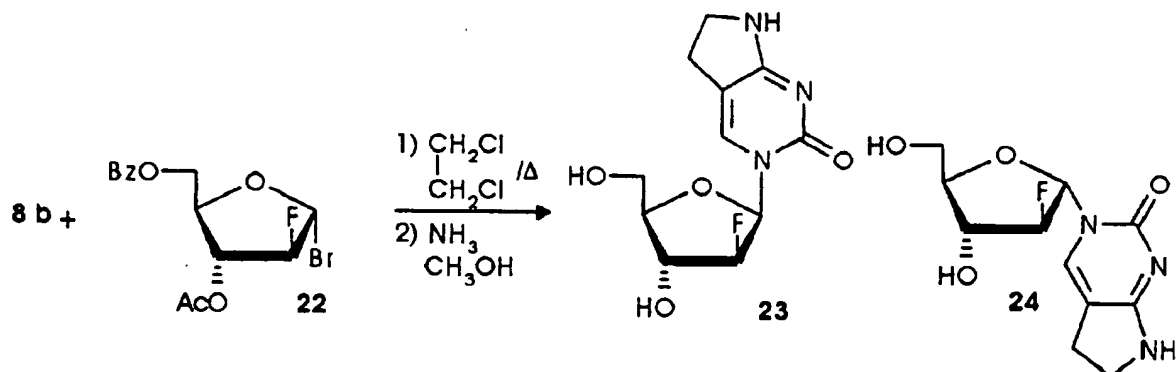
Selektiver Schutz der 5'-Hydroxylgruppe in **11** (oder dem entsprechenden  $\text{N}^4$ -Acetylderivat) durch Tritylierung oder Silylierung, anschließende Mesylierung der 2',3'-Hydroxylgruppen und Behandlung mit  $\text{Li}_2\text{Te}$  liefert die 5'-geschützte 2',3'-Didehydro-2',3'-dideoxyverbindung, aus der sich durch Hydrierung und anschließende Entfernung der 5'-Schutzgruppe das 2',3'-Dideoxyansa-ara-cytidin herstellen läßt. Reaktion der Silylverbindung **8b** mit 1- $\alpha$ -Chloro-2-desoxy-3,5-di-O-toluyl-D-ribofuranose **18** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat in abs. 1,2-Dichlorethan ergibt ein  $\alpha/\beta$ -Gemisch der geschützten 2'-Deoxyverbindungen, aus dem sich das  $\beta$ -Anomer **19** kristallin vom  $\alpha$ -Anomer **20** abtrennen läßt.



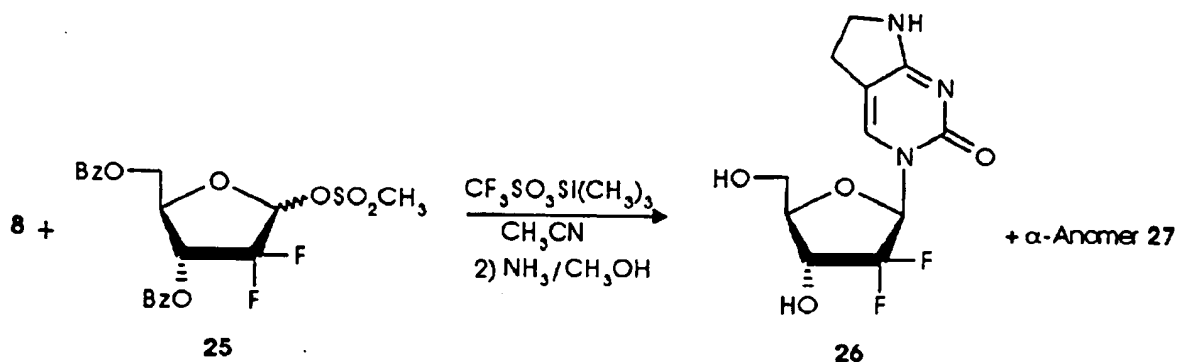
Verseifung von **19** mit methanolischem Ammoniak führt zum freien kristallinen 2'-Desoxy-ansacytidin **21**.



Reaktion von **8b** mit dem 2-Fluorderivat **22** (vgl. J. A. Martin et al., *J. Med. Chem.* **33**, 2137 (1990)) gefolgt von Verseifung und Trennung ergibt neben dem  $\beta$ -Anomer **23** das  $\alpha$ -Anomer **24**.

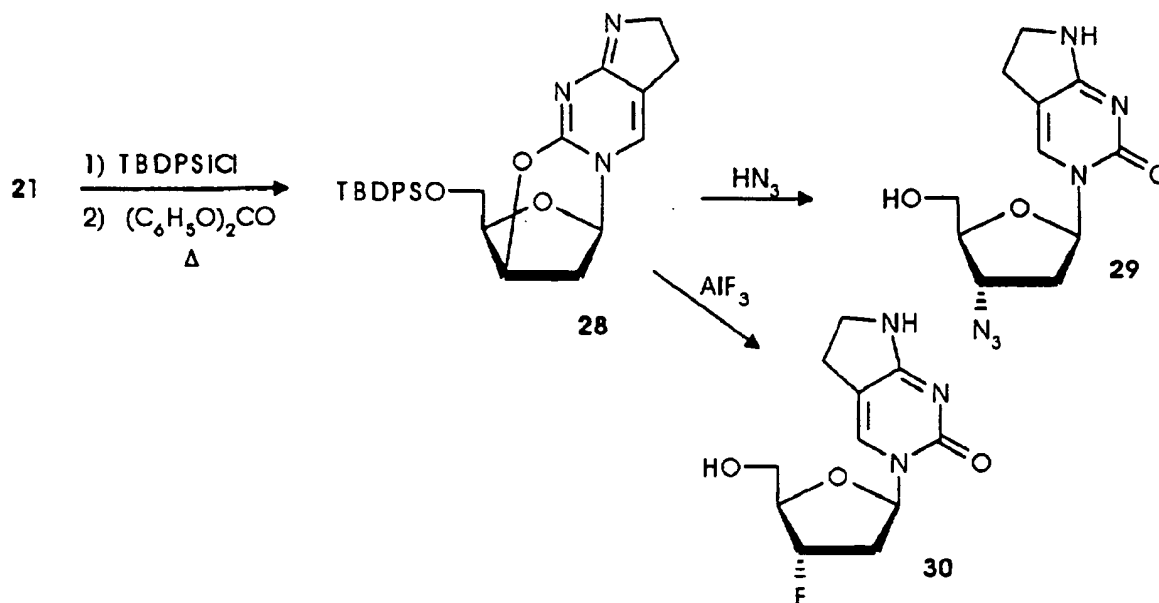


Umsetzung von 8b mit dem 2,2-Difluorzucker 25 (T. S. Chou, P. C. Heath, L. E. Patterson, L. M. Poket, R. E. Lakin und A. H. Hunt, *Synthesis* 565 (1992)) in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat in 1,2-Dichlorethan liefert nach Trennung und Verseifung das 2'-Desoxy-2',2'-difluor-ansacytidin 26 sowie das entsprechende  $\alpha$ -Anomer 27.



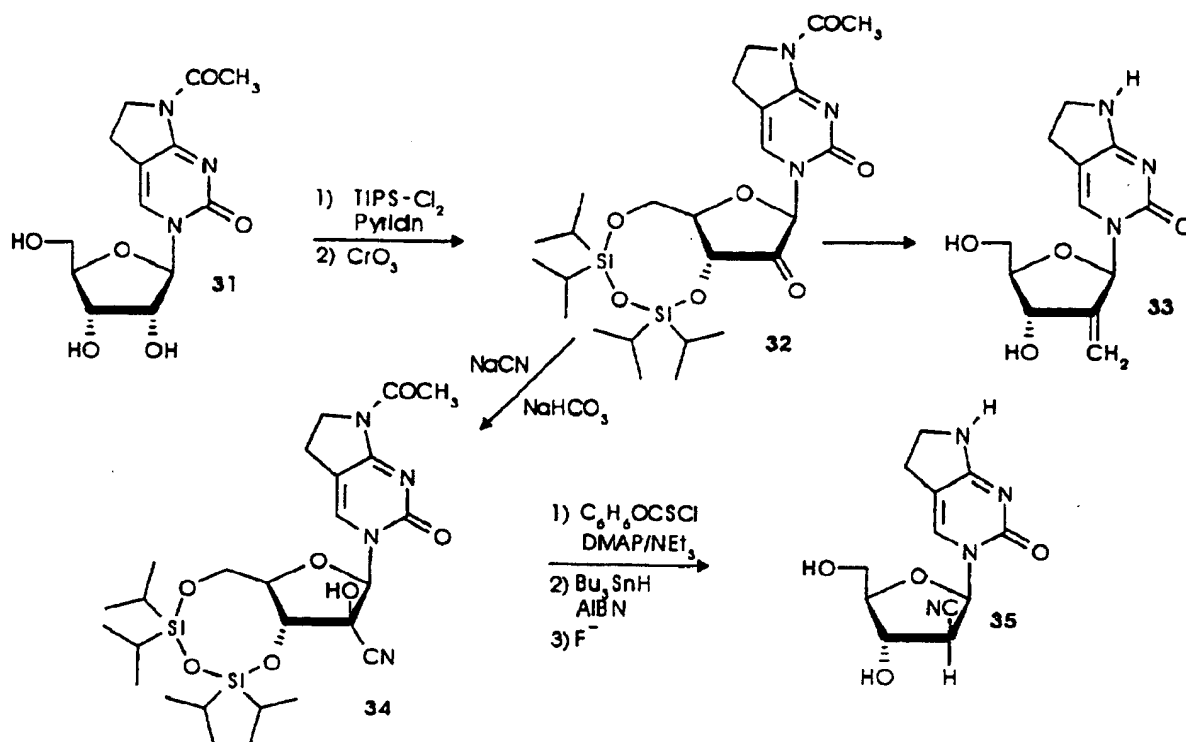
Reaktion des 2'-Desoxyansacytidins **21** mit tert.-Butyldiphenylsilylchlorid und nachfolgendem Erhitzen mit Diphenylcarbonat/ $\text{NaHCO}_3$  ergibt das 2'-Deoxy-2,3'-anhydro-ansa-cytidin

**28**, das sich mit  $\text{HN}_3$  oder  $\text{AlF}_3$  und nachfolgender Abspaltung der TBDPS-Gruppe mit  $\text{F}^-$  in das 3'-Azidoderivat **29** sowie das 3'-Fluoroderivat **30** umwandeln läßt.

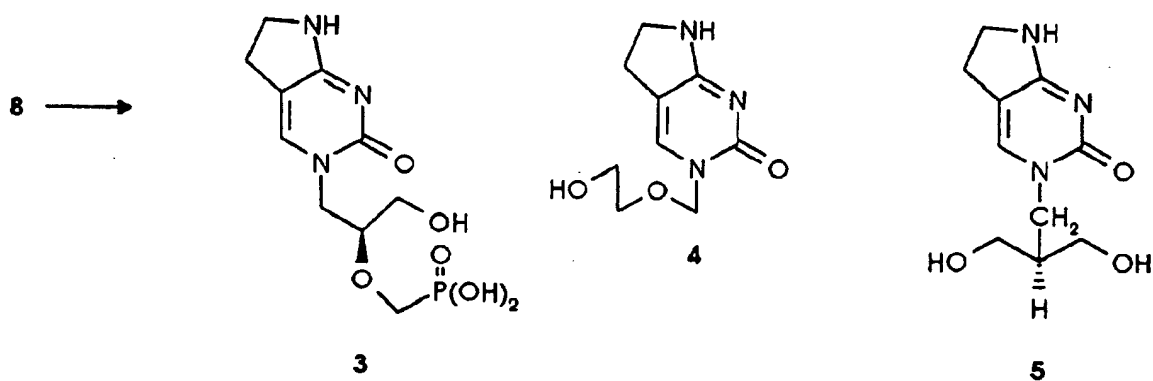


Das 3'-Azidoderivat **29** läßt sich zum 3'-Aminoderivat hydrieren. Reaktion des N-acetylierten Ansacytidins **31** mit TIPS- $\text{Cl}_2$  und anschließende  $\text{CrO}_3$ -Oxydation ergibt das 2'-Keton **32**, das in einer Wittig-Reaktion gefolgt von Fluorid-Behandlung das freie 2'-Methylennucleosid **33** liefert. Reaktion des Ketons **22** mit  $\text{NaCN}/\text{NaHCO}_3$  in  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  führt zum Cyanhydrin **34**. Acylierung von **34** mit  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CS-Cl}$  in Gegenwart von Triethylamin-DMAP und nachfolgende radikalische Reduktion mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$  und schließlich Abspaltung der Silylgruppen liefert das 2'-Desoxy-2-cyanoansacytidin **35** (vgl. A. Matsuda et al., *Tetrahedron Lett.* **32**, 6003 (1991)).

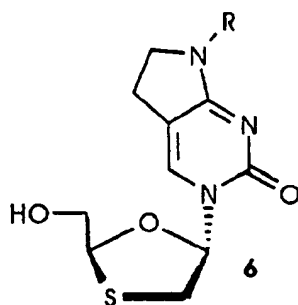




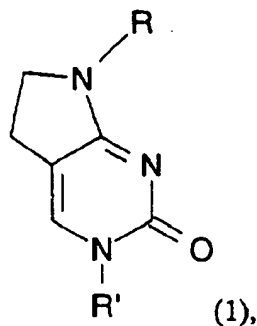
Die Umsetzung von 8b mit reaktiven Zwischenstufen wie z. B. den entsprechenden Halogenderivaten ergibt die Secoderivate 3' (vgl. A. Holy, *Coll. Czech. Commun.* 58, 649 (1993), P. R. Brodfuehrer et al., *Tetrahedron Lett.* 35, 3243 (1994)), 4' und 5', während die



Reaktion von 8 mit 5-Acetoxy-2-acetoxymethylthiazolidin in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat und nachfolgende Verseifung ein cis/trans-Gemisch liefert, aus dem sich das Nucleosid 6 rein abtrennen läßt.

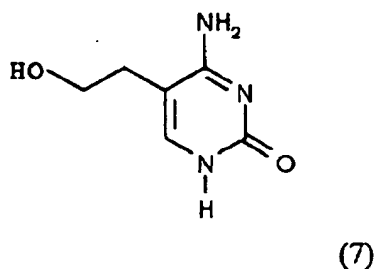


Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1



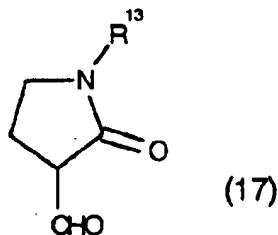
worin die Reste R' und R die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel 7

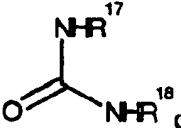


mit Triphenylphosphindihalogenid und einem tertiären Amin umsetzt oder

b) ein Formylpyrrolidon-Derivat der Formel 17



worin R<sup>13</sup> Wasserstoff, einen SiR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>-Rest, in dem R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten, oder tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet,

mit einem Harnstoffderivat  oder einem Isoharnstoffderivat wie 16

worin  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $SiR^{14}R^{15}R^{16}$  bedeuten, umgesetzt und gewünschtenfalls anschließend in 7-Stellung formyliert, acyliert oder  $COOR^7$  einführt oder

in 3-Stellung den gegebenenfalls Hydroxyschutzgruppen enthaltenden Rest  $R'$  einführt und anschließend gewünschtenfalls  $N_3$ ,  $NH_2$ , Fluor, CN oder  $=CH_2$  einführt oder  $R^3$ ,  $R^4$  in der Bedeutung einer Doppelbindung einführt und diese gewünschtenfalls hydriert oder 5' Hydroxylgruppen in das 5'-Phosphat überführt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder die Salze bildet.

Als Salze der 5'-Phosphate sind Alkalisalze wie Natrium- und Kalisalze und Ammoniumsalze geeignet. Als Hydroxyschutzgruppen können die gebräuchlichen Gruppen eingesetzt werden. Unter Alkyl sind geradkettige und verzweigte Alkyle zu verstehen, insbesondere  $C_{1-4}$ -Alkyle und  $C_{15}$ - und  $C_{16}$ -Alkylreste.

Als bevorzugte Bedeutung des Restes  $R'$  ist die Gruppe 2 zu betrachten, wobei insbesondere  $n = 1$  und  $X = O$  bevorzugt sind.

Die Nucleoside der Formel 1 mit freien 5'-Hydroxylgruppen lassen sich mit Hilfe bekannter Methoden (M. Yoshikawa, T. Kato und T. Takenishi, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **42**, 3505 (1969) sowie T. Sowa und S. Ouchi, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **48**, 2084 (1975)) leicht in die entsprechenden 5'-Phosphate und deren Salze überführen.

Die aufgeführten neuen Ansacytidine der allgemeinen Formel 1 sowie ihre 5'-Phosphate und Salze zeichnen sich speziell durch langanhaltende *in vitro* und *in vivo* Wirkung in verschiedenen Mäuse-Leukämiemodellen, insbesondere bei der L1210-Leukämie der Maus, der Zellkultur HL 60 sowie bei verschiedenen Viruskrankheiten aus.

Insbesondere die Verbindung 21 sowie die entsprechenden Phosphoramidate von 21, eignen sich hervorragend für die Bildung von stabiler Triplex-DNA (vgl. 5-Methyl-2'-deoxycytidin: G. C. Best und P. B. Dervan, *J. Amer. Chem. Soc.* **117**, 1187 (1995)).

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die

pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie drüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern:

## Beispiel 1

**Herstellung des 3,5,6,7-Tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-2-on 1 (R = R' = H)**

Zu einer gerührten Suspension von 7,75 g (50 mmol) des bekannten 5-(2-Hydroxyethyl)cytosins 7 (J. D. Fissekis et al., *J. Org. Chem.* **29**, 2670 (1964)) und 15,73 g (60 mmol) Triphenylphosphin wurde bei  $+4 \rightarrow 7^\circ$  eine Lösung von 17,91 g (55 mmol) 1,2-Dibromotetrachlorethan in 75 ml abs. DMF innerhalb von 1 h zugetropft und noch 0,5 h bei  $+6^\circ$  gerührt. Nach Aufwärmen auf  $21^\circ$  wurde die Reaktionsmischung nach 18 h bei  $21^\circ\text{C}$  belassen, dann 25,85 g (200 mmol) N-Ethyl-N-diisopropylamin zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei  $82 - 84^\circ$  Ölbadtemperatur erhitzt, wobei anfangs eine klare Lösung entstand, aus der aber nach ca. 45 Minuten wieder Kristalle ausfielen. Nach Abkühlen auf  $65^\circ$  wurde filtriert und die abgesaugte Substanz mit 35 ml DMF gewaschen, wobei 2,51 g reines 1 erhalten wurde. Das Filtrat wurde bei  $65 - 70^\circ$  im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 20 ml N-Ethyl-N-diisopropylamin gerührt und die ungelöste Substanz abgesaugt und nochmals mit 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie 10 ml N-Ethyl-N-diisopropylamin gewaschen und getrocknet, wobei weitere 5,03 g 1 erhalten wurden. Beide Positionen 1 wurden in 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$  suspendiert und unter Rühren so lange ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben, bis ein  $\text{pH} = 8 - 9$  erreicht wurde. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei  $24^\circ$  wurde abgedampft und der Rückstand aus 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, wobei 4,8 g 1, Schmp.  $310^\circ$  (zers.) (Sublimation bei  $260^\circ$ ) erhalten wurden ( $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $\text{D}_6$   $\delta$ : 2.68 - 2.73 (tr,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 3.56 - 3.63 (tr,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 7.18 (s,  $\text{H-C=C}$ )).

## Beispiel 2

**Darstellung von 7-Acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on 1 (R =  $\text{COCH}_3$ ; R' = H)**

3,7 g (29,98 mmol) 3,5,6,7-Tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on wurden in 50 ml abs. Pyridin suspendiert und 8 ml Acetanhydrid zugegeben, worauf sich die Reaktionsmischung auf  $28^\circ$  erwärmte. Die nach einer Stunde Rühren klar gewordene Lösung wurde nach 18 h im Vakuum abgedampft, dreimal nach Zugabe von jeweils 30 ml abs. Xylol eingengt und der Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Bei der Umkristallisation aus 50 ml Methanol und 2 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden 1,58 g N-Acetylverbindung, Schmp.  $274 - 279^\circ$  und bei der Konzentration der Mutterlauge auf 25 ml weitere 0,68 g = insgesamt 2,26 g N-Acetylverbindung erhalten. Die abgedampfte Mutterlauge wurde mit 25 ml Pyridin - 5 ml Acetanhydrid nachacetyliert und nach 20 h mit Xylol mehrfach im Vak. abgedampft, wobei weitere 2,1 g praktisch reine N-Acetylverbindung erhalten wurden. Schmp.  $274 - 279^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -

NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 2,56 (s,  $CH_3CO$ ), 2,72 - 2,78 (m,  $CH_2-C=$ ), 3,88 - 3,92 (m,  $CH_2-N$ ), 7,56 (s,  $H-C=C$ ), 11,05 (br, HN)

### Beispiel 3

#### 3-(2',3',5'-Tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on **10**

Ca. 5 - 6 g rohes 3,5,6,7-Tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on **1** ( $R' = R = H$ ) wurden mit 20 ml abs. Pyridin mit 125 ml Hexamethyldisilazan 12 h gekocht, dann im Vakuum eingengt und der Rückstand zweimal mit je 50 ml Xylol abgedampft und schließlich an der Ölpumpe getrocknet, wobei 10,41 (36,97 mmol) kristalline Bisilylverbindung **8a** erhalten wurde. Die Silylverbindung wurde mit 18,64 g (36,97 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranose **9** unter Stickstoff in 200 ml abs. 1,2-Dichloräthan gelöst, darauf 8 ml (44 mmol) Trimethylsilyltriflat in 75 ml 1,2-Dichlorethan innerhalb von 30 min unter Rühren bei 24 ° zugetropft und die Reaktionsmischung 72 h bei 24 ° belassen. Nach Verdünnen mit 250 ml  $CH_2Cl_2$  wurde mit 200 ml eiskalter gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung geschüttelt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit 2 x 200 ml  $CH_2Cl_2$  nachextrahiert. Nach Trocknen ( $Na_2SO_4$ ) und Abdampfen wurde der amorphe Rückstand (22,4 g)  $CH_2Cl_2$  an einer Säule von 450 g  $SiO_2$  chromatographiert, wobei 1 l  $CH_2Cl_2$  sowie weitere 2 l  $CH_2Cl_2$ -Isopropanol (98 : 2) nur 3,15 g Nebenprodukte enthielten, während weitere Elution mit 2 - 3 l des 98:2-Gemisches 17,25 g (80,23 %) reines homogenes Nucleosid **10** lieferte, das aus wenig Methanol kristallisierte. Schmp. 224 - 226 °C,  $^1H$ -NMR (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 2,99 (tr, 2 H;  $CH_2-C=C$ ), 3,74 (tr, 2 H;  $CH_2-N$ ), 3,79 - 3,92 (m, 2 H;  $H_5'$ ), 4,13 (m, 1 H,  $H_4'$ ) 4,21 (m, 1 H,  $H_3'$ ), 4,28 - 4,32 (m, 1 H;  $H_2'$ ), 7,48 (s, 1 H,  $H-C=C$ )

### Beispiel 4

#### 3- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on **11**

16,15 g (27,8 mmol) 2',3',5'-Tri-O-benzoat **10** wurden 72 h in 250 ml gesättigtem methanolischem Ammoniak belassen, wonach das Dünnschichtchromatogramm im System n-Butanol : AcOH :  $H_2O$  = 4 : 1 : 5 (obere Phase) kein Ausgangsmaterial **10** mehr anzeigte. Beim Abdampfen begann bereits das freie Nucleosid **11** zu kristallisieren. Der Rückstand wurde in 300 ml  $H_2O$  und 200 ml Methyl-t-butylether aufgenommen und nach Trennung der Phasen die wäßrige Phase nochmals mit 200 ml Methyl-t-butylether nachextrahiert. Nach Einengen der wäßrigen Phase auf 150 ml wurden 2 g Aktivkohle zur gelben, heißen wäßrigen Lösung gegeben, die abfiltrierte Kohle mit 75 ml heißem  $H_2O$  nachgewaschen und die vereinigten  $H_2O$ -Filtrate eingedampft, wobei 7,8 g rohes kristallines Nucleosid erhalten wurden. Bei der Umkristallisation aus einem Gemisch von 175 ml Ethanol und 40 ml  $H_2O$  wurden 4,8 g **11**,

Schmp. 224 - 226 °, erhalten sowie aus der Mutterlauge noch 1,84 g 11. Gesamtausbeute = 6,64 g (88,8 %)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3,7 - 3,9 (m); 4,07 - 4,12 (n,  $\text{H}_4'$ ) 4,17 - 4,22 (m,  $\text{H}_3'$ ), 4,27 - 4,30 (m,  $\text{H}_2'$ ), 5,92 - 5,95 (m,  $\text{H}_1'$ ), 7,47 (s,  $\text{H-C=C}$ )

#### Beispiel 5

#### 2,2'-Anhydro-3( $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on-hydrochlorid 14

Zu einer Suspension von 1,35 g (5 mmol) der Verbindung 11 in 50 ml abs. Acetonitril wurden 3,29 g (20 mmol) Acetoxyisobuttersäurechlorid bei 21 ° gegeben und die Reaktionsmischung 4 h bei 21 ° gerührt, wobei sich nach ca. 1 h eine klare, farblose Lösung bildete und nach 4 h das Ausgangsmaterial 11 im System obere Phase von n-Butanol-Essigsäure- $\text{H}_2\text{O}$  (4 : 1 : 5) nicht mehr nachweisbar war. Nach Abdampfen und dreimaligen Ausrühren des farblosen viskosen Rückstandes mit jeweils 100 ml Diäthylether wurden 75 ml 1-molare methanolische  $\text{HCl}$  zugegeben und bei 21 ° ca. 18 h gerührt, wobei farblose Kristalle ausfielen, die mit 40 ml abs. Methanol gewaschen und getrocknet wurden, 1,14 g (79 %) 14, Schmp. 235 ° (Zers.). Nach Abdampfen des Filtrates verblieben 0,16 g im Rückstand.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 3,03 - 3,07 (m,  $\text{CH}_2\text{-C=C}$ ), 3,4 - 3,43 (m,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,82 - 3,86 (m,  $\text{N-CH}_2$ ), 4,22 (s,  $\text{H-4'}$ ), 4,48 (s,  $\text{H-3'}$ ), 5,04 (m,  $\text{5-OH}$ ), 5,4 (d,  $\text{H}_2'$ ), 6,5 (d,  $\text{H}_1'$ ), 7,96 (s,  $\text{H-C=C}$ )

#### Beispiel 6

#### 3-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on 15a und Hydrochlorid 15a · HCl

a) Eine Suspension von 2,69 g (10 mmol) des Ribofuranosids 11 in 150 ml Acetonitril wurde mit 9,875 g (60 mmol)  $\alpha$ -Acetoxyisobuttersäurechlorid versetzt und 5 h bei 24 ° gerührt. Nach Abdampfen des Acetonitrils wurde der Rückstand zweimal mit 300 ml Diethylether jeweils 15 Minuten gerührt, wobei sich ein feiner weißer Niederschlag absetzte. Die Etherphase wurde dekantiert, der Niederschlag mit 25 ml konz. Ammoniak versetzt und die sich bildende klare Lösung 48 h stehen gelassen. Nach Abdampfen wurde zweimal mit jeweils 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 30 ml Methanol abgedampft. Nach Versetzen mit 50 ml Methanol fielen farblose Kristalle aus, die abfiltriert wurden = 0,27 g 15, Schmp. 230 - 234 ° (Zers.). Nach Einengen der Mutterlauge und Zugabe von 30 ml Methanol konnten nach 18 h weitere 0,743 g 15 abfiltriert werden, Schmp. 231 - 235 ° (Zers.). Nach Abdampfen der Mutterlauge wurde der Rückstand mit 30 ml Pyridin und 15 ml Acetanhydrid 18 h bei 22 ° gerührt. Die hellgelbe Lösung lieferte nach Abdampfen und zweimaliger Kodestillation mit 2 x 40 ml Toluol einen Rückstand, der mit 60 ml eiskalter gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung - 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  geschüttelt wurde. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wurde mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und abgedampft. Nach Lösen in

Essigester wurde über eine Säule von 100 g Silicagel filtriert. Nach 750 ml Vorlauf ergaben die nächsten 750 ml Eluat 1,9 g reines 2',3',5'-Tri-O-Acetat, das mit 50 ml methanolischer  $\text{NH}_3$  über Nacht verseift wurde. Nach Abdampfen kristallisierte der Rückstand (1,8 g) aus Methanol und ergab in zwei Portionen weitere 0,7 g 15a, Schmp. 232 - 235 °. Gesamtausbeute an 15a = 1,71 g (63,5 %). MS (EI)  $m/z$  = 269 ( $\text{M}^+$ ), 251 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ), 238, 208, 177, 166, 150, 138, 121, 110, 95, 82, 70, 55, 43.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) 2,82 (tr,  $J$  = 8 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ) 3,53 (tr,  $J$  = 8 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ) 3,59 (m, 2 H,  $\text{C}_5\text{-CH}_2$ ) 3,61 (m, 1 H,  $\text{H}_4'$ ) 3,89 (m, 1 H,  $\text{H}_3'$ ) 3,92 (m, 1 H,  $\text{H}_2'$ ) 4,9 (tr,  $J$  = 5 Hz, 1 H, 5' OH) 5,3 (d,  $J$  = 6 Hz, OH) 5,33 (tr,  $J$  = 4 Hz, 1 H, OH) 6,02 (d,  $J$  = 4 Hz, 1 H,  $\text{H}_1'$ ) 7,37 (d, 1 H,  $\text{H-C=C}$ ) 7,76 (s, NH).

b) Ausgehend von 4,03 g (15 mmol) des D-Ribofuranosids 11 ergab die analoge Umsetzung (vgl. Beispiel 5) mit 9,875 g (60 mmol)  $\alpha$ -Acetoxyisobutteräurechlorid 3,5 g rohes 2,2'-Anhydroprodukt 14, das mit 10 % wäßrigem Ammoniak 3 Tage bei 22 ° gerührt wurde. Nach Abdampfen und zweimaliger Zugabe von jeweils 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde der ölige Rückstand in 120 ml Methanol mit 30 ml 2 N NaOH versetzt und abgedampft. Nach Suspendieren in 100 ml Methanol und 15minütigem Rühren wurde der farblose Niederschlag abfiltriert und mit 30 ml Methanol gewaschen. Die Filtrate wurden mit soviel methanolischer HCl versetzt, bis ein  $\text{pH}$  von 3 erreicht wurde, wobei NaCl ausfiel. Nach 30minütigem Rühren wurde das NaCl abfiltriert und mit 30 ml Methanol gewaschen. Die Filtrate wurden abgedampft und mit absolutem Ethanol extrahiert, wobei 3,28 g Ansa-ara-cytidin-Hydrochlorid 15a  $\cdot$  HCl, Schmp. = 212 - 216 ° (Zers.) ausfiel, das mit 25 ml Methanol gewaschen wurde. Die abgedampften Mutterlaugen wurden in 35 ml Methanol heiß gelöst, wobei beim Abkühlen weitere 0,23 g 15a  $\cdot$  HCl, Schmp. 212 - 216 ° (Zers.) gewonnen wurden. Gesamtausbeute an 15  $\cdot$  HCl = 3,51 g (76,53 %), MS (CI)  $m/z$  = 270 ( $\text{M} + 1$ ) 168, 138,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2,95 (m, 2 H;  $\text{CH}_2\text{-C=C}$ ), 3,6 (m, 2 H;  $\text{H}_5'$ ), 3,78 (m, 1 H,  $\text{H}_4'$ ), 3,58 (m, 2 H;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,92 (m, 1 H;  $\text{H}_3'$ ), 4,04 (m, 1 H;  $\text{H}_2'$ ), 5,49 (m, 1 H,  $\text{H}_1'$ ), 7,72 (s, 1 H;  $\text{H-C=C}$ )

#### Beispiel 7

#### 3-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2-H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on-5'-O-phosphat 15b

Eine Suspension von 0,404 g (1,5 mmol) 3-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo-(2,3-d)-pyrimidin-2-on 15 in 7,5 ml Triethylphosphat wurde bei - 25 ° unter Rühren während einer Stunde langsam mit Hilfe einer Spritze mit 0,173 ml (1,88 mmol) Phosphoroxychlorid versetzt und anschließend noch 1 Stunde bei ca. - 20 ° gerührt und dann im Eisbad noch 2 Stunden bei + 2 ° gerührt. Nach Einrühren in 25 ml Eiswasser wurde noch 2 Stunden bei 22 ° gerührt und das Triethylphosphat durch Extraktion mit 6 x 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus der wässrigen Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann langsam zu einer Lösung von 1 ml 1,2-Butylenoxyd in 180 ml Ethanol gegeben. Nach 5 Stunden Rühren bei



22 ° wurde die ausgefallene farblose Substanz abfiltriert und mit 20 ml Ethanol gewaschen, wobei 0,39 g 5'-Phosphat 15b erhalten wurden. Nach Abdampfen des Filtrats, Lösen in 5 ml H<sub>2</sub>O nach Einrühren in 75 ml Ethanol fielen weitere 0,093 g 5'-Phosphat 15b aus. Gesamtausbeute = 0,483 g = 92,35% an 15b. MS (FAB/m/z = 372 (M · H<sup>+</sup>)).

#### Beispiel 8

#### Natriumsalz des 3(β-D-Arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3]pyrimidin-2-on-5'-O-phosphats 15c

Von dem unter Beispiel 9 beschriebenen 5'-O-Phosphats wurden 0,200 g (0,57 mmol) in 10 ml H<sub>2</sub>O suspendiert und mit 1 N NaOH der pH-Wert der Lösung auf 7 gebracht, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach Einrühren in 70 ml Ethanol wurde 2 Stunden bei 22 ° gerührt, abfiltriert und mit 15 ml Ethanol gewaschen, wobei nach Trocknen im Vakuum 0,196 g (92,9%) reines Mononatriumsalz des 5'-O-phosphats-15c erhalten wurde, MS (FAB) m/z = 394 (M + Na) 372 (M - H<sup>+</sup>) 237, 133 IR/KBr) 1680, 1575, 1505, 1315 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 9

#### 3-(2'-Desoxy-3',5'-di-O-toluoyl-β-D-ribofuranosyl)-7-acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-2-on 19 und 3-(2'-Desoxy-3',5'-di-O-toluoyl)-α-D-ribofuranosyl)-7-acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-2-on 20

1,79 g (10 mmol) 7-Acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-2-on 1 (R = COCH<sub>3</sub>; R' = H) wurden mit 2,1 ml (10 mmol) Hexamethyldisilazan (HMDS) und 1,27 ml (10 mmol) Trimethylchlorsilan (TCS) in 45 ml Acetonitril 2 h am Rückfluß gekocht, wobei sich eine klare Lösung bildete und NH<sub>4</sub>Cl in den Kühler sublimierte. Nach Abdampfen wurde der Rückstand noch dreimal mit jeweils 15 ml abs. Xylol abgedampft. Den kristallinen Rückstand suspendierte man in 120 ml abs. 1,2-Dichlorethan und fügte 3,86 g (10 mmol) 3,5-Di-O-toluoyl-2-desoxy-α-D-ribofuranosylchlorid sowie anschließend bei +5 ° 1,99 ml (11 mmol) Trimethylsilyltriflat in 40 ml abs. 1,2-Dichlorethan während 30 min. unter Rühren hinzu. Nach weiteren 15 min bei +7 ° wurde ca. 4 h bei +21 ° gerührt und die Reaktionsmischung 18 h bei +4 ° im Kühlschrank aufbewahrt. Bei Aufarbeitung mit 120 ml eiskalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung fiel etwas rotbraune Substanz aus, und es bildete sich eine Emulsion. Nach Filtration über ein G 4 Fritte und Nachwaschen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit zweimal 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigte organische Phase lieferte nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Abdampfen 4,75 g bräunliches amorphes Rohprodukt, das in 40 ml Essigester - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1) gelöst und an einer Säule von 180 g Silicagel chromatographiert wurde. Elution mit 1 l Essigester - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1) lieferte 0,15 g rotbraunes Öl, während die nächsten 0,5 l 3,4 g fast farbloses, partiell kristallines α/β-Gemisch von 19

und 20 ergab. Elution mit einem weiteren Liter Essigester :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Gemisch ergab 0,43 g fast reines  $\alpha$ -Nucleosid 20, das aus wenig Aceton kristallisierte. Kristallisation der 3,4 g  $\alpha/\beta$ -Gemisch aus ca. 100 ml Aceton -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ergab 1,5 g (28,2 %) kristallines reines  $\beta$ -Nucleosid 19, Schmp. 203 - 205 °. Die Mutterlauge enthielt gemäß der Dünnschicht (obere Phase von Toluol - Essigsäure -  $\text{H}_2\text{O}$  = 5 : 5 : 1) hauptsächlich das  $\alpha$ -Anomer 20 und wurde deshalb mit kristallinem  $\alpha$ -Anomer in wenig Aceton angeimpft, wobei weiteres kristallines  $\alpha$ -Anomer 20, Schmp. 148 - 150 ° anfiel.

$\beta$ -Anomer 19  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,26 - 2,23 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ -N), 2,41 + 2,44 (s, 2 x  $\text{CH}_3$ -Ar), 2,40 - 2,50 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ -N), 2,60 - 2,70 (m, 1 H,  $\text{H}_2'$ ), 2,69 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,07 (d, d, d,  $J$  = 15 Hz; 1 H;  $\text{H}_2'$ ) 3,83 - 3,90 + 3,94 - 4,02 (m, 2 x 1 H; N- $\text{CH}_2$ ), 4,60 (dd,  $J$  = 3 Hz, 11 Hz, 1 H,  $\text{H}_5'$ ), 4,63 (dd,  $J$  = 2 Hz,  $J$  = 3 Hz; 1 H;  $\text{H}_4'$ ), 4,68 (dd,  $J$  = 2 Hz;  $J$  = 11 Hz; 1 H;  $\text{H}_5'$ ), 5,62 (d,  $J$  = 7 Hz; 1 H;  $\text{H}_3'$ ), 6,39 (dd,  $J$  = 6 Hz;  $J$  = 8 Hz; 1 H,  $\text{H}_1'$ ), 7,24 (d,  $J$  = 8 Hz, Ar-H), 7,28 (d,  $J$  = 8 Hz, Ar-H), 7,64 (s, 1 H; C=C-H), 7,85 (d;  $J$  = 8 Hz, ArH), 7,97 (d;  $J$  = 8 Hz, ArH)

#### Beispiel 10

#### 3-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3d]-pyrimidin-2-on 21

Eine Suspension von 1,3 g (2,45 mmol) 3-(2'-Desoxy-3',5'-di-O-toluoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-7-acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3d]-pyrimidin-2-on 19 in 150 ml methanolischem Ammoniak wurde 48 h bei 22 ° gerührt, wobei sich eine gelbliche klare Lösung bildete. Nach Abdampfen wurde der Rückstand in 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 100 ml Methyl-t-butylether aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige Phase abgedampft. Der farblose, kristalline Rückstand (0,68 g) wurde aus 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert, wobei 0,22 g reines 21, Schmp. 135 - 140 °  $\rightarrow$  223 - 226 ° erhalten wurde. Umkristallisation der abgedampften Mutterlauge aus 8 ml Ethanol -  $\text{H}_2\text{O}$  (9 : 1) ergab weitere 0,17 g 19, Schmp. 134 - 140 °  $\rightarrow$  224 - 228 °. Gesamtausbeute = 0,39 g 21 (63 %).

#### Beispiel 11

#### 3-(2 O-Acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluor- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-N<sup>7</sup>-acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on

Das Ansacytoxin I (R = Ac; R' = H) 0,896 g (5 mmol) wurde in 40 ml abs. Acetonitril mit überschüssigem Hexamethyldisilazan (HMDS)-Trimethylchlorsilan (TCS) 30 Minuten gekocht, wobei sich eine klare Lösung der silylierten Verbindung 8b bildete und  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in den Rückflußkühler sublimierte. Nach Abdampfen der Lösung im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluß wurde der Rückstand zweimal mit jeweils 15 ml abs. Xylol im Vakuum abgedampft, in 20 ml 1,2 abs. Dichlorethan gelöst und eine Lösung von 1,206 g (5 mmol) von 3-O-Acetyl-5-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluor- $\alpha$ -D-arabinofuranosylbromid 22

zugegeben und die Reaktionsmischung 14 Stunden unter Stickstoff gekocht. Nach Abkühlen und Verdünnen der Lösung mit 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  schüttelte man mit 75 ml eiskalter ges.

$\text{NaHCO}_3$ -Lösung aus und extrahierte die wässrige Lösung noch mit  $2 \times 30$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Abdampfen wurden die 2,53 g Rohprodukt in 20 ml Oberphase des Gemisches Toluol : Essigsäure : Wasser = 5 : 1 : 1 gelöst und an einer Säule von 120 g Silicagel chromatographiert. Nach einem Vorlauf von 500 ml ergaben die nächsten 150 ml 0,812 g (35,35 %) des einen  $\beta$ -Anomers, während die nächsten 150 ml 0,210 g  $\beta$ - $\alpha$  Gemischs und die letzten 150 ml 0,040 g (1,7%) reines  $\alpha$ -Anomer ergaben.

Gesamtausbeute an Nucleosid = 1,062 g (46,2%)

$\beta$ -Anomer: MS (EI)  $m/z$  = 459 ( $M^+$ ), 439 ( $M - 1 + F$ ) 380, 338, 318, 281, 258, 219, 180, 137, 105, MS (CI) = 460 ( $M + H^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,18 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ) 2,7 (s, 3H,  $\text{N-COCH}_3$ ) 2,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ) 4,05 (tr, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ) 4,4 (tr, 2H,  $H_4$ ) 4,68 (dd, 2H,  $J = 4, 12\text{Hz}$ ,  $H-5'$ ) 4,76 (dd, 2H,  $J = 3 + 12\text{Hz}$ ,  $H-5'$ , 5,30 (dd, 1H,  $J = 2 + 17\text{Hz}$ ,  $H'_2$ ), 6,28 + 6,34 (dd, 1H;  $J = 2, 17\text{Hz}$ ,  $H'_1$ ) 7,2 - 8,08 (m, arom.) 7,58 (s, 1H,  $\text{H-C} = \text{C}$ ), 4,05 (tr. 2H;  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ )

#### Beispiel 12

#### 3-(2-Deoxy-2-fluor- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-2-on 23

0,77 g (0,168 m mol) reines  $\beta$ -Anomer 3- (2'-O-Acetyl-5'-O-benzoyl-2'-deoxy-2'-fluor- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)- $\text{N}^7$ -acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidin-2-on wurden 20 Stunden bei  $22^\circ$  mit 50 ml methanolischem Ammoniak gerührt und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit 150 ml Wasser und 75 ml Methyl-*t*-butylether (MBE) aufgenommen und nach Trennen der Phasen die wässrige Phase noch zweimal mit jeweils 50 ml MBE sowie mit 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Abdampfen der wässrigen Phase wurde der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, mit 0,2 g Aktivkohle versetzt und die abfiltrierte Aktivkohle mit 10 ml Wasser nachgewaschen. Nach Abdampfen der wässrigen Phase erhielt man 0,54 g Rohprodukt, das nach Lösen in 30 ml kochendem Ethanol beim Abkühlen 0,290 g reines 23 Schmelzpunkt  $219 - 221^\circ$  und beim Einengen der Mutterlauge auf 10 ml weitere 0,038 g 23 zusammen lieferte.

MS (EI)  $m/z$  = 271 ( $M^+$ ), 251 ( $M - \text{H}_2\text{O}$ ), 204, 177, 137, 121, 110, 93, 82 MS (CI)  $m/z$  = 272 ( $M + 1$ ) 252, 177, 138.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 285 (tr, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,5 - 3,6 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ) 3,78 (m, 1H,  $H_4'$ ) 4,12 - 4,21 (m, 1H,  $H_3'$ ), 4,83 (dd,  $J = 2 + 3\text{Hz}$ ,  $H'_2$ ), 6,08 + 6,13 (dd,  $J = 3 + 17\text{ Hz}$ ,  $H'_1$ ) 7,4 (s, 1H,  $\text{H-C}=\text{C}$ )

## Beispiel 13

**3-(3,5-Di-O-benzoyl-2-deoxy-2,2-difluor-β-D-ribofuranosyl)-N<sup>7</sup>-acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on**

Eine Suspension von 0,896 g (5 m mol) **1** (R = Ac, R' = H) in 50 ml abs. Acetonitril wurde mit überschüssigem Hexamethyldisilazan (HMDS) und Trimethylchlorsilan (TCS) 90 Minuten gekocht, wobei sich die silylierte Verbindung **8b** bildete und NH<sub>4</sub>Cl in den Rückflußkühler sublimierte. Nach Abdampfen wurde der Rückstand (**8b**) 3 bis 4 Stunden bei 40 - 50 ° (10<sup>-2</sup>Bar) getrocknet und in 100 ml abs. 1,2-Dichlorethan gelöst. Man gab 2,2 g (4,8 m mol) 3,5-Di-O-benzoyl-2,2-difluor-D-ribofuranosylmesylat 25 zur Lösung und tropfte während 15 Minuten eine Lösung von 0,93 ml (5 m mol) Trimethylsilyltriflat in 20 ml abs. 1,2-Dichlorethan bei 22 ° unter Rühren zu. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 14 Stunden am Rückfluß gekocht, weitere 0,37 ml (2 m mol) Trimethylsilyltriflat in 20 ml abs. 1,2-Dichlorethan bei 22 ° unter Rühren zu. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 19 Stunden am Rückfluß gekocht, weitere 0,37 ml (2 m mol) Trimethylsilyltriflat zugegeben und nochmals 5 Stunden gekocht, wonach nur noch Spuren der Ausgangsbasis im DC. System (Obere Phase von Toluol : Essigsäure : H<sub>2</sub>O = 5 : 5 : 1) sichtbar waren.

Nach Aufarbeitung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, eiskalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und abgedampft. Die 2,64 g rötlich braunes, öliges Rohprodukt wurden dann mit der Oberphase von Toluol : Essigsäure : H<sub>2</sub>O = 5 : 5 : 1 an einer Säule von 120 g Silicagel chromatographiert. Nach ca. 550 ml Vorlauf ergaben die nächsten 550 ml Eluat 0,73 g Gemisch während die nächsten 550 ml 0,48 g reines geschütztes α-Anomer lieferte. Eine zweite Chromatographie des 0,73 g Gemisches wiederum an 120 g Silicagel lieferte nach ca. 650 ml Vorlauf 0,540 g reines β-Anomer sowie 0,050 g reines α-Anomer.

β-Anomer: MS (CI) m/z = 540 (M<sup>+</sup> + H); 498; 478; 436

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.48 (tr; 2H; J = 8Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) 2.53 (s, 3H; CH<sub>3</sub>CO) 4.3 (tr; 2H; J = 8Hz, CH<sub>2</sub>N) 4.6 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.68 - 4.9 (m, 2H, H<sub>5'</sub>), 5.63 - 5.68 (m, 1H, H<sub>3'</sub>) 6.58 - 6.63 (m, 1H, H<sub>1'</sub>) 7,41 (s, 1H, H-C=C), 7.45 - 8,13 (m, arom. H).

## Beispiel 14

**3-(2-Deoxy-2,2-difluor-β-D-ribofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-2-on **26****

Eine Suspension von 0,480 g (0,89 m mol) 3-[3,5-Di-O-benzoyl-2-deoxy-2,2-difluor-β-D-ribofuranosyl) N-7-acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on in 40 ml methanolischem Ammoniak wurde 18 Stunden bei 22 ° gerührt, wobei sich nach ca. 30 Minuten eine klare Lösung bildete. Nach Abdampfen und Aufarbeitung mit Wasser - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und nachfolgender Extraktion der wässrigen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Essigester, wurde die

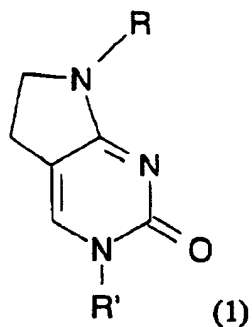
wässrige Phase eingeengt und der Rückstand (0,26 g) aus 5 ml Wasser umkristallisiert, wobei in zwei Positionen 0,161 g (62,5%) reines 26, Schmelzpunkt 167 - 170 ° erhalten wurden.

MS (CI)  $m/z$  = 290 (M + H) 138, MS (EI)  $m/z$  = 290, 289 ( $M^+$ ) 272, 215, 208, 200, 95, 172, 164, 138, 137, 121, 110, 109, 93, 82, 60, 44

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  = 3,58 (tr, 3H,  $J$  = 8Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 - 3.68 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 3,76 (m, 1H,  $\text{H}_5'$ ) 4.13 - 4.18 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ) 6.1 - 6.15 (m, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 7.43 (s, 1H,  $\text{H-C=C}$ ).

# **Patentansprüche**

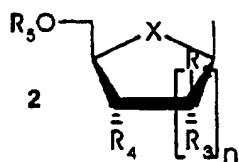
## **1.) Cytosin- und Cytidin-Derivate der allgemeinen Formel I**

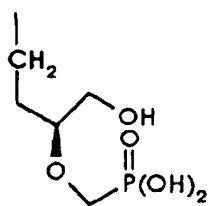


worin

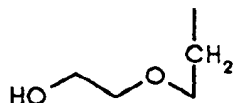
**R** Wasserstoff, CHO, COR<sup>6</sup> mit R<sup>6</sup> in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>-Alkyl und Phenyl, oder COOR<sup>7</sup> mit R<sup>7</sup> in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl

**R'** Wasserstoff oder die Gruppen



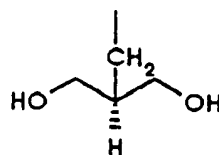


3

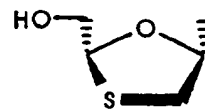


4

oder



5



6

worin

n 1 oder 2

X O, S, CH<sub>2</sub> oder NR,R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, CH<sub>3</sub> oder CN,R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Hydroxy oder -OCH<sub>3</sub>,R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, N<sub>3</sub> oder NH<sub>2</sub>,R<sup>5</sup> Wasserstoff oder PO(OH)<sub>2</sub>,R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gemeinsam =CH<sub>2</sub>,R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> gemeinsam eine Doppelbindung bilden und deren Salze.

## 2.) 3,5,6,7-Tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3d]pyrimidin-2-on

7-Acetyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on

3-β-D-Ribofuranosyl-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on

3-(β-D-Arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on

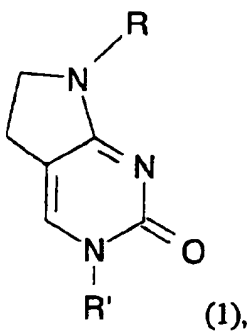
3-(β-D-Arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2-H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-on-5'-O-phosphat

3-(2'-Desoxy-β-D-ribofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[2,3d]-pyrimidin-2-on

3-(2-Deoxy-2-fluor-β-D-arabinofuranosyl)-3,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-2-on

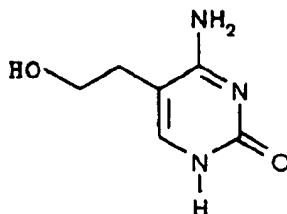
## 3.) Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 und 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.

## 4.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I



worin die Reste  $R^1$  und  $R$  die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

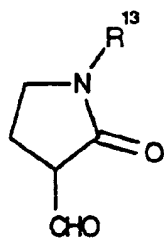
a) eine Verbindung der Formel 7



(7)

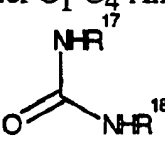
mit Triphenylphosphindihalogenid und einem tertiären Amin umgesetzt oder

b) ein Formylpyrrolidon-Derivat der Formel 17



(17)

worin  $R^{13}$  Wasserstoff, einen  $SiR^{14}R^{15}R^{16}$ -Rest, in dem  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Phenyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeuten, oder tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet,

mit einem Harnstoffderivat  oder einem Isoharnstoffderivat wie 16

worin  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $SiR^{14}R^{15}R^{16}$  bedeuten, umgesetzt und gewünschtenfalls anschließend in 7-Stellung formyliert, acyliert oder  $COOR^7$  einführt oder

in 3-Stellung den gegebenenfalls Hydroxyschutzgruppen enthaltenden Rest  $R^1$  einführt und anschließend gewünschtenfalls  $N_3$ ,  $NH_2$ , Fluor, CN oder  $=CH_2$  einführt oder  $R^3$ ,  $R^4$  in der Bedeutung einer Doppelbindung einführt und diese gewünschtenfalls hydriert oder 5' Hydroxylgruppen in das 5'-Phosphat überführt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder die Salze bildet.